



**ORAL NARCOTIC COMPOSITION**

**Patent number:** DE2222039  
**Publication date:** 1972-11-23  
**Inventor:** BLUMBERG HAROLD  
**Applicant:** ENDO LAB  
**Classification:**  
**- international:** A61K27/00  
**- european:** A61K31/485  
**Application number:** DE19722222039 19720505  
**Priority number(s):** US19710141407 19710507

**Also published as:**

 GB1390772 (A)  
 FR2137560 (A1)

Abstract not available for DE2222039

Abstract of correspondent: **GB1390772**

1390772 Narcotic compositions ENDO LABORATORIES INC 10 March 1972 [7 May 1971] 11319/72  
Heading A5B Pharmaceutical compositions comprise: (a) a compound, having substantial narcotic activity both orally and by injection, selected from oxycodone, hydrocodone, codeine, pro-poxyphene and pentazocine, and salts thereof and, (b) a narcotic antagonist which is substantially less active orally than by injection selected from: (i) naloxone and its pharmaceutically acceptable salts, (ii) N-cyclopropyl-methyl-7, 8-dihydro-14-hydroxynormorphinone and its salts and, (iii) 21-cyclopropyl-7#-(1-hydroxy-1-methylethyl)-6, 14-endo-ethano-tetrahydrooripavine and its salts, the weight ratio of (a) to (b) being within certain ranges according to the individual compounds used so that substance (b) does not block the narcotic effect of (a) when the composition is administered orally, but does prevent an acute euphoriant effect by (a) when the composition is injected. Other active substances may also be present, e.g. aspirin, phenacetin, caffeine, antihistamines and antispasmodics.

---

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

⑥1

Int. Cl.: A 61 k, 27/00

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

⑥2

Deutsche Kl.: 30 h, 2/36

⑩

⑪

# Offenlegungsschrift 2222 039

⑪

Aktenzeichen: P 22 22 039.9

⑫

Anmeldetag: 5. Mai 1972

⑬

Offenlegungstag: 23. November 1972

Ausstellungspriorität: —

⑬

Unionspriorität

⑭

Datum: 7. Mai 1971

⑮

Land: V. St. v. Amerika

⑯

Aktenzeichen: 141407

⑰

Bezeichnung: Narkotische Arzneimittel

⑱

Zusatz zu: —

⑲

Ausscheidung aus: —

⑳

Anmelder: Endo Laboratories Inc., Garden City, N. Y. (V. St. A.)

Vertreter gem. § 16 PatG: Kreisler, A. v., Dr.-Ing.; Schönwald, K., Dr.-Ing.; Meyer, Th., Dr.-Ing.;  
Fues, J. F., Dipl.-Chem. Dr. rer. nat.; Kreisler, A. v., Dipl.-Chem.;  
Keller, C., Dipl.-Chem.; Klöpsch, G., Dr.-Ing.; Selting, G., Dipl.-Ing.;  
Patentanwälte, 5000 Köln

㉑

Als Erfinder benannt: Blumberg, Harold, Flushing, N. Y. (V. St. A.)

DT 2222 039

PATENTANWÄLTE

2222039

DR.-ING. VON KREISLER DR.-ING. SCHÖNWALD  
DR.-ING. TH. MEYER DR. FUES DIPL.-CHEM. ALEK VON KREISLER  
DIPL.-CHEM. CAROLA KELLER DR.-ING. KLÖPSCH DIPL.-ING. SELTING

KÖLN 1, DEICHMANNHAUS

Köln, den 2.5.1972  
AvK/Ax

ENDO LABORATORIES, Inc., Garden City, New York 11530,  
1000 Stewart Avenue, U.S.A.

Narkotische Arzneimittel

Im allgemeinen erhalten Rauschgift-, Narkotikum- und Drogensüchtige keine volle Befriedigung durch das Rauschgift oder ein "High" durch die verhältnismäßig langsame, diffuse und abgeschwächte Wirkung von oral genommenen Rauschgiften, Narkotika und Drogen. Statt dessen suchen sie die schnelle, konzentrierte und unverminderte Wirkung eines vorzugsweise intravenös oder "mainline"-injizierten Rauschgifts oder Narkotikums, um die erwünschte akute euphorisierende Wirkung eines befriedigenden "High" zu erreichen. Demzufolge beschaffen sich Süchtige zuweilen die leichter erhältlichen oralen Narkotika, nämlich Analgetika, Antitussiva usw., und extrahieren die narkotische Substanz, so daß sie injiziert werden kann. Der Mißbrauch von Rauschgiften, Narkotika und Drogen durch Umleitung von oralen narkotischen therapeutischen Medikamenten und Drogen in illegale Kanäle zur Injektion durch Süchtige ist somit ein ernstes Problem in der Medizin, Volksgesundheit und Verbrechensverhütung geworden.

209848/1178

nicht der Rauschgiftkontrolle in den Vereinigten Staaten, jedoch ist es ein gemischter schwacher Narkotikum-Antagonist, der an der Grenze zu den Narkotika liegt, und aus dem die narkotische Komponente ausreichend in Erscheinung getreten ist, um zu einer bedeutenden Zahl von Fällen des Drogenmißbrauchs und der Drogensucht zu führen.

Alle Narkotikum-Antagonisten, die bei Verabreichung durch Injektion eine wesentliche größere Wirksamkeit als bei der oralen Einnahme haben, können in den Präparaten gemäß der Erfindung verwendet werden. Als Beispiele solcher Narkotikum-Antagonisten sind Naloxon, N-Cyclopropylmethyl-7,8-dihydro-14-hydroxynormorphinon, 21-Cyclopropyl-7 $\alpha$ -(1-hydroxy-1-methyläthyl)-6,14-endo-äthantetrahydroori-pavin, Cyclazocin, Nalorphin, Levallorphan und ihre pharmazeutisch geeigneten Säureadditionssalze zu nennen.

Da die Narkotika und Narkotikum-Antagonisten, die für die Zwecke der Erfindung verwendet werden können, in ihrer Wirkungskraft sehr unterschiedlich sind, ist es nicht möglich, einen Bereich von Mengenverhältnissen zu nennen, der für alle möglichen Kombinationen gilt. Beispielsweise sollte das Gewichtsverhältnis von Narkotikum zu Antagonist bei der Kombination von Oxymorphon und Naloxon im Bereich von etwa 2:1 bis 50:1 liegen, während es bei der Kombination von Meperidin mit Naloxon im Bereich von etwa 50:1 bis 10000:1 liegen sollte. Im allgemeinen liegen die geeigneten Verhältnisse im Bereich von etwa 0,2:1 bis 30000:1 (gewöhnlich 2:1 bis 10000:1). Die geeigneten Verhältnisse für bestimmte Kombinationen lassen sich leicht durch Versuche ermitteln.

Die Präparate gemäß der Erfindung sind übliche orale Narkotikum-Präparate mit dem einzigen Unterschied, daß sie den Narkotikum-Antagonisten enthalten. Im Falle von Tabletten enthalten sie im allgemeinen etwa 5 bis 100 mg des Narkotikums und etwa 0,001 bis 50 mg (gewöhnlich

0,003 bis 5 mg) des Antagonisten. Flüssige Präparate enthalten im allgemeinen pro ml etwa 1 bis 20 mg Narkotikum und etwa 0,0002 bis 10 mg (gewöhnlich 0,0006 bis 1 mg) Antagonist. Zusätzliche Arzneimittel, z.B. Antihistamine, nicht-narkotische Analgetika und Antispasmodika, können zusammen mit üblichen Hilfsstoffen in üblichen Mengen einbezogen werden.

Nachstehend werden einige spezielle Beispiele von Präparaten gemäß der Erfindung und ihren möglichen Anwendungen beschrieben.

#### 1) Oxycodon mit Naloxon

Oxycodon ist ein wirksames orales narkotisches Analgetikum, das im allgemeinen in einer Dosis von etwa 5 mg Oxycodonhydrochlorid pro Tablette zusammen mit Aspirin, Phenacetin und Coffein (ähnlich dem bekannten "APC mit Codein") verwendet wird. Der Süchtige müßte wahrscheinlich den Narkotikumextrakt von 6 bis 12 Tabletten injizieren, um einen Höhepunkt ("High") zu erreichen.

Beim Verfahren gemäß der Erfindung enthält die Tablette (oder eine Dosis von 5 ml Flüssigkeit) etwa 5 mg Oxycodonhydrochlorid oder sein Äquivalent als Base, Salze usw. zusammen mit 0,01 bis 0,3 mg Naloxonhydrochlorid (oder dessen Äquivalent als Base, Salze usw.) gegebenenfalls mit zusätzlichen Arzneimitteln wie Aspirin, Phenacetin und Coffein. Bevorzugt werden Tabletten, die 5 mg Oxycodonhydrochlorid und 0,1 mg Naloxonhydrochlorid zusammen mit 224 mg Aspirin, 160 mg Phenacetin und 32 mg Coffein enthalten.

#### 2) Hydrocodon mit Naloxon

Hydrocodon ist ein wirksames orales narkotisches Antitussivum und Analgetikum und wird im allgemeinen in einer Dosis von etwa 5 mg Hydrocodonbitartrat pro Tablette oder pro 5 ml Sirup verwendet. Der Süchtige müßte wahrscheinlich den Narkotikumextrakt von 18 bis 36 Tabletten inji-

zieren, um einen Höhepunkt oder ein "High" zu erreichen.

Beim Verfahren gemäß der Erfindung enthält die Tablette (oder die Dosis von 5 ml Flüssigkeit) etwa 5 mg Hydrocodonbitartrat (oder dessen Äquivalent als Base, Salze usw.) zusammen mit 0,003 bis 0,1 mg Naloxonhydrochlorid (oder dessen Äquivalent als Base, Salze usw.) gegebenenfalls mit zusätzlichen Arzneimitteln wie Antihistaminen (z.B. Chlorpheniraminmaleat), Vasikonstriktoren (z.B. Phenylephedrinhydrochlorid), nicht-narkotischen Analgetika (z.B. Acetaminophen), Antispasmodika und Coffein. Bevorzugt werden Tabletten, die 5 mg Hydrocodonbitartrat und 0,03 mg Naloxonhydrochlorid enthalten.

### 3) Methadon mit Naloxon

Methadonhydrochlorid ist ein wirksames orales narkotisches Analgetikum, das in einer Dosis von 5 oder 10 mg in Tabletten oder in flüssiger Form zur Schmerzlinderung und in einer Dosis von 40 bis 100 mg als Tabletten oder Flüssigkeit zur Aufrechterhaltung einer ausreichenden Toleranz gegen Narkotika zur Blockierung eines durch Heroin hervorgerufenen "High" verwendet wird. Der Süchtige müßte wahrscheinlich den Narkotikumextrakt einer 40 mg-Tablette oder deren Äquivalent injizieren, um zu einem Höhepunkt zu gelangen.

Gemäß der Erfindung enthält die Tablette oder das flüssige Präparat etwa 40 mg Methadonhydrochlorid (oder dessen Äquivalent als Base, Salze usw.) zusammen mit 0,2 bis 5 mg Naloxonhydrochlorid (oder dessen Äquivalent als Base, Salze usw.). Die bevorzugte Dosierung bei Tabletten oder flüssigen Präparaten beträgt 40 mg Methadonhydrochlorid zusammen mit 1,5 mg Naloxonhydrochlorid.

### 4) Oxymorphon mit Naloxon

Oxymorphonhydrochlorid ist ein wirksames orales Analgetikum, das in Tabletten in einer Dosis von 10 mg verwendet wird. Der Süchtige müßte wahrscheinlich den Extrakt von

1/3 bis 1/2 Tablette injizieren, um zu einem Höhepunkt zu gelangen.

Gemäß der Erfindung enthält die Tablette etwa 10 mg Oxymorphonhydrochlorid (oder dessen Äquivalent als Base, Salze usw.) zusammen mit 0,2 bis 5 mg Naloxonhydrochlorid (oder dessen Äquivalent als Base, Salze usw.). Die bevorzugte Dosis bei den Tabletten beträgt 10 mg Oxymorphonhydrochlorid zusammen mit 2,5 mg Naloxonhydrochlorid.

#### 5) Hydromorphon mit Naloxon

Hydromorphonhydrochlorid ist ein wirksames orales Analgetikum und hustenstillendes Mittel, das in Dosen von 2, 3 oder 4 mg pro Tablette oder 1 mg pro 5 ml Sirup verwendet wird. Der Süchtige müßte wahrscheinlich den Wirkstoffgehalt von 2 bis 4 Tabletten, die 3 mg Wirkstoff enthalten, und äquivalente Dosierungen der 2 mg- und 4 mg-Tabletten injizieren, um in den Rauschzustand zu gelangen.

Gemäß der Erfindung enthält die Tablette etwa 3 mg Hydromorphonhydrochlorid (oder dessen Äquivalent als Base, Sulfat oder andere Salze) zusammen mit 0,04 bis 1 mg Naloxonhydrochlorid (oder dessen Äquivalent als Base, Salze usw.). Die Mengenanteile von Naloxonhydrochlorid wären bei den Tabletten mit 2 und 4 mg Hydromorphonhydrochlorid proportional gleich. Die bevorzugte Dosierung für Tabletten beträgt 3 mg Hydromorphonhydrochlorid zusammen mit 0,4 mg Naloxonhydrochlorid.

#### 6) Codein mit Naloxon

Codeinphosphat ist ein wirksames orales Analgetikum und Antitussivum, das im allgemeinen in Dosierungen von 7,5 bis 60 mg in Tabletten als Analgetikum und in Dosierungen von 10 mg in Tabletten oder flüssigen Präparaten als Antitussiva gegebenenfalls zusammen mit weiteren nicht-narkotischen Arzneimitteln wie APC (Aspirin, Phenacetin und Coffein) verwendet wird. Der Süchtige müßte wahrscheinlich den Narkotikumextrakt von 4 bis 8

Tabletten mit 60 mg Wirkstoff injizieren, um in den Rauschzustand zu gelangen.

Gemäß der Erfindung enthält die Tablette etwa 7,5 bis 60 mg Codeinphosphat (oder dessen Äquivalent als Base, Sulfat oder andere Salze) zusammen mit 0,03 bis 1 mg Naloxonhydrochlorid (oder dessen Äquivalent als Base, Salze usw.) gegebenenfalls mit anderen Arzneimitteln wie Aspirin, Phenacetin und Coffein. Die bevorzugte Dosierung für Tabletten beträgt 30 mg Codeinphosphat und 0,1 mg Naloxonhydrochlorid zusammen mit 224 mg Aspirin, 160 mg Phenacetin und 32 mg Coffein.

#### 7) Propoxyphen mit Naloxon

Propoxyphenhydrochlorid wird in großem Umfange als orales Analgetikum im allgemeinen in einer Dosierung von 65 mg mit Aspirin oder mit Aspirin, Phenacetin und Coffein verwendet. Der Süchtige müßte wahrscheinlich den Narkotikumextrakt von 4 bis 8 Tabletten injizieren, um in den Rauschzustand zu gelangen.

Gemäß der Erfindung enthält die Tablette etwa 30 bis 65 mg Propoxyphenhydrochlorid (oder dessen Äquivalent als Base, Salze usw.) zusammen mit 0,03 bis 1 mg Naloxonhydrochlorid (oder dessen Äquivalent als Base, Salze usw.) gegebenenfalls mit Aspirin oder APC (Aspirin, Phenacetin und Coffein). Die bevorzugte Dosierung pro Tablette beträgt 65 mg Propoxyphenhydrochlorid und 0,2 mg Naloxonhydrochlorid zusammen mit 224 mg Aspirin, 160 mg Phenacetin und 32 mg Coffein.

#### 8) Meperidin mit Naloxon

Meperidin wird als orales Analgetikum im allgemeinen als 50 bis 100 mg Meperidinhydrochlorid enthaltende Tablette gegebenenfalls mit Aspirin, Phenacetin und Coffein verwendet. Der Süchtige müßte wahrscheinlich den Narkotikumextrakt von 3 bis 6 Tabletten je 100 mg Wirkstoff injizieren, um in den Rauschzustand zu gelangen.

209848/1178



Gemäß der Erfindung enthält die Tablette 50 bis 100 mg Meperidinhydrochlorid (oder dessen Äquivalent als Base, Salze usw.) zusammen mit 0,01 bis 1 mg Naloxonhydrochlorid (oder dessen Äquivalent als Base, Salze usw.) gegebenenfalls mit Aspirin, Phenacetin und Coffein. Die bevorzugte Dosierung pro Tablette beträgt 100 mg Meperidinhydrochlorid und 0,3 mg Naloxonhydrochlorid zusammen mit 224 mg Aspirin, 160 mg Phenacetin und 32 mg Coffein.

#### 9) Pentazocin mit Naloxon

Pentazocin ist ein wirksames orales Analgetikum, das im allgemeinen in Form von Tabletten verwendet wird, die Pentazocinhydrochlorid in einer 50 mg der Base äquivalenten Menge enthalten. Der Süchtige müßte wahrscheinlich den Extrakt von 4 bis 8 Tabletten injizieren, um zum Rauschzustand zu gelangen.

Gemäß der Erfindung enthält die Tablette 50 mg Pentazocinbase in Form des Hydrochlorids (oder dessen Äquivalent als Base selbst oder in Form anderer Salze) zusammen mit 0,02 bis 0,6 mg Naloxonhydrochlorid (oder dessen Äquivalent als Base, Salze usw.). Bevorzugt werden Tabletten, die jeweils Pentazocinhydrochlorid in einer 50 mg der Base entsprechenden Menge zusammen mit 0,2 mg Naloxonhydrochlorid enthalten.

Die anderen vorstehend genannten Antagonisten mit Ausnahme des gemischten Narkotikum-Antagonisten Pentazocin können in den vorstehend als Beispiele beschriebenen Arzneimitteln an Stelle von Naloxon in den folgenden, auf die Naloxondosierung bezogenen mehrfachen Mengen oder Bruchteilen verwendet werden: N-Cyclopropylmethyl-7,8-dihydro-14-hydroxynormorphinon: 1/3 (der Naloxondosis in mg); 21-Cyclopropyl-7 $\alpha$ -(1-hydroxy-1-methyläthyl)-6,14-endo- $\delta$ -thantetrahydrooripavin: 1/3; Cyclazocin: 1; Nalorphin: 10; Levallorphan: 2. N-Cyclopropylmethyl-7,8-dihydro-14-hydroxynormorphinon und 21-Cyclopropyl-7 $\alpha$ -(1-hydroxy-1-methyläthyl)-6,14-endo- $\delta$ -thantetrahydrooripavin werden

auch in Kombination mit Pentazocin verwendet, wobei jeder Antagonist in einer Dosis von  $\frac{1}{3}$  der Naloxondosis in mg gebraucht wird. Natürlich können auch pharmazeutisch unbedenkliche Säureadditionssalze der Basen der Narkotikum-Antagonisten verwendet werden.

P a t e n t a n s p r ü c h e

- 1) Narkotische Arzneimittel für die orale Verabreichung, enthaltend ein Narkotikum, das sowohl oral als auch durch Injektion eine wesentliche Aktivität hat, in Kombination mit einem Narkotikum-Antagonisten, der oral eine viel geringere Wirksamkeit als bei der Injektion hat, wobei das Verhältnis des Antagonisten zum Narkotikum in der Kombination so gewählt ist, daß der Antagonist die Wirkung des Narkotikums nicht blockiert, wenn die Kombination oral eingenommen wird, aber das Erreichen einer akuten euphorisierenden Wirkung des Narkotikums verhindert, wenn die Kombination injiziert wird.
- 2) Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Narkotikum Oxycodon, Hydrocodon, Methadon, Meperidin, Oxymorphon, Hydromorphon, Codein, Propoxyphen oder Pentazocin oder deren pharmazeutisch unbedenkliche Säureadditionssalze und als Narkotikum-Antagonist Naloxon, N-Cyclopropylmethyl-7,8-dihydro-14-hydroxynormorphinon, 21-Cyclopropyl-7 $\alpha$ -(1-hydroxy-1-methyläthyl)-6,14-endo-äthantetrahydrooripavin (Diprenorphin), Cyclazocin, Nalorphin oder Levallorphan oder deren pharmazeutisch unbedenkliche Säureadditionssalze enthalten.